



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

9490-P18
10/566562

IAP20 REC'D PATENT 31 JAN 2006

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03291931.8

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

THIS PAGE LEFT BLANK



Anmeldung Nr:
Application no.: 03291931.8
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 31.07.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

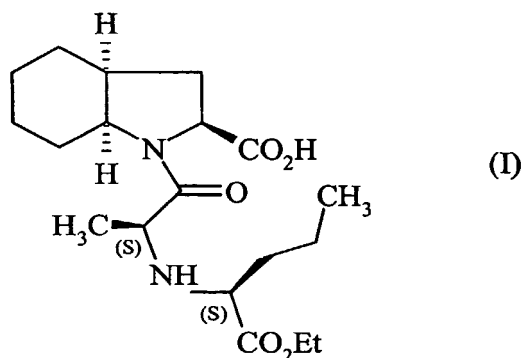
THIS PAGE LEFT BLANK

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

**INVENTEURS : Claude FUGIER
Thierry DUBUFFET
Pascal LANGLOIS**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

15 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.

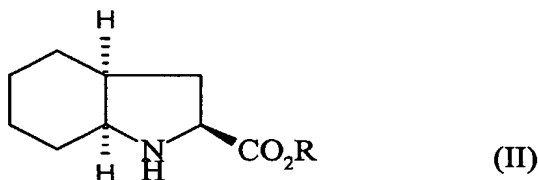
Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique
20

de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

Or, l'ester de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole-2-carboxylique n'est pas commercial, et sa préparation nécessite plusieurs étapes de synthèse (dont une étape de résolution) à partir de l'acide indole-2-carboxylique.

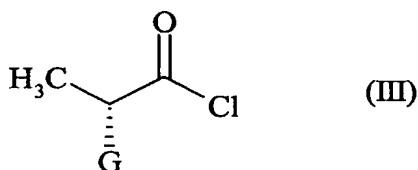
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse du perindopril à partir de matières premières aisément accessibles.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

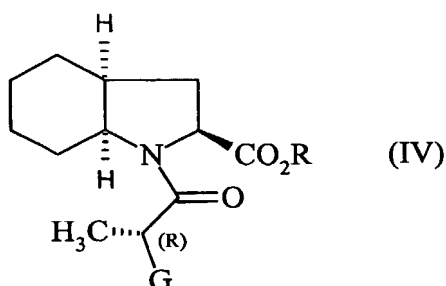
avec un composé de formule (III), de configuration (R) :



dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

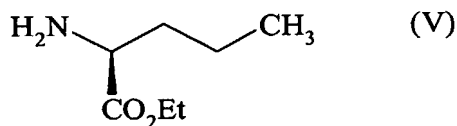
en présence de base,

pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (V) :



5

pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

Parmi les bases utilisables pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on peut citer à titre non limitatif les amines organiques telles que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine, et les bases minérales telles que NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ ou KHCO₃.

10

Lorsque G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy, la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est préférentiellement effectuée en présence d'une base, de préférence une amine organique telle que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine ou une base minérale telle que Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ ou KHCO₃.

15

Lorsque G représente un groupement hydroxy, la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est préférentiellement effectuée en présence d'un réactif d'activation tel que l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium, ou l'hexaméthylphosphore-triamide associé au perchlorate d'ammonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.

Les composés de formule (IV) pour lesquels G représente un atome de chlore ou un groupement p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du perindopril, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

EXEMPLE 1 : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-Bromopropionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

Dans un réacteur, charger 200 g de (2S, 3aS, 7aS)-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 1,5 l de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 201 ml de diisopropyléthylamine, puis 132 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau, puis avec une solution diluée d'acide acétique. La solution de (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle ainsi obtenue est engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Stade B : (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

Dans un réacteur, charger 123 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 160 ml de triéthylamine et 160 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C, ajouter lentement la solution obtenue au stade A, et chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire au (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle.

Stade C : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 5 g de Pd/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 0,5 bars entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant. L'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement de 85 % et une pureté énantiomérique de 99 %.

Stade D : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Le précipité obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétate d'éthyle, puis 40 g de tert-butylamine et 0,4 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C. Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95%.

EXEMPLE 2 : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylique

5

10

Dans un réacteur, charger 200 g d'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydro-1H-indole-2-carboxylique, 75 ml d'eau et 150 ml de toluène, puis amener le mélange entre 0 et 5°C et ajouter 250 ml de soude 5M, puis une solution de 202 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle dans le toluène, tout en maintenant la température en dessous de 10°C, et le pH du milieu à 10 par ajout de soude 5M. Après 1h d'agitation supplémentaire à 10°C, ajouter de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH du mélange à 6.

Séparer la phase toluénique, puis ajouter à la phase aqueuse de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH à 2.

15

Le précipité formé est alors filtré et séché, pour conduire à l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylique.

Stade B : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

20

Dans un réacteur, charger 105 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 135 ml de triéthylamine et 135 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C et ajouter lentement une solution de 200 g du composé obtenu au stade A dans 1,3 l de dichlorométhane, puis chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire à l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique.

25

Stade C : identique au stade D de l'exemple 1.

EXEMPLE 3 : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-{p-Toluènesulfonyloxy}-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

5

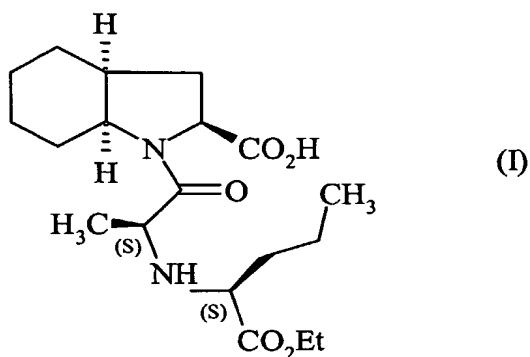
Dans un réacteur, charger 200 g de (2S, 3aS, 7aS)-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 1,5 l de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 201 ml de diisopropyléthylamine, puis 202 g de chlorure de (1R)-2-chloro-1-méthyl-2-oxoéthyl-p-toluènesulfonate. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau. La solution de (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-{p-toluènesulfonyloxy}-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle ainsi obtenue est engagée telle quelle dans l'étape suivante.

10

Stades B à D : identiques aux stades B à D de l'exemple 1.

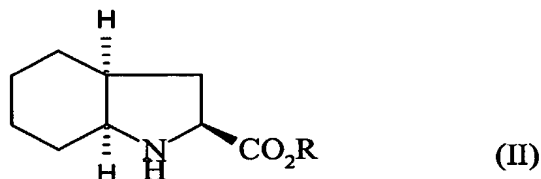
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I) :



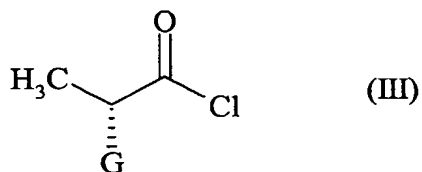
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

5 caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

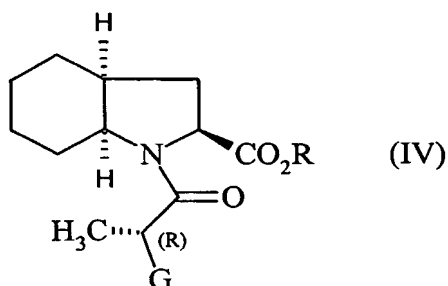
avec un composé de formule (III), de configuration (R) :



dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

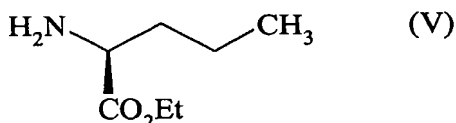
en présence de base,

pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

5 que l'on met en réaction avec le composé de formule (V) :



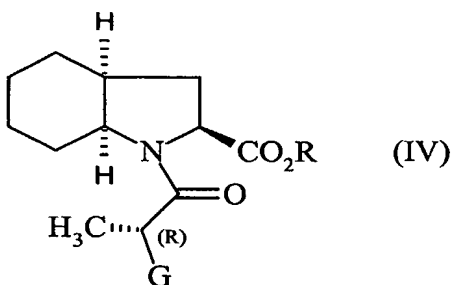
pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base utilisée pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III) est une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ et KHCO₃.
- 10 3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy.
- 15 4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est effectuée en présence d'une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ et KHCO₃.

5. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un groupement hydroxy.

Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est effectuée en présence d'un réactif d'activation choisi parmi l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium et l'hexaméthylphosphoretriamide associé au perchlorate d'ammonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.

6. Composé de formule (IV) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et G représente un atome de chlore ou un groupement p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy.

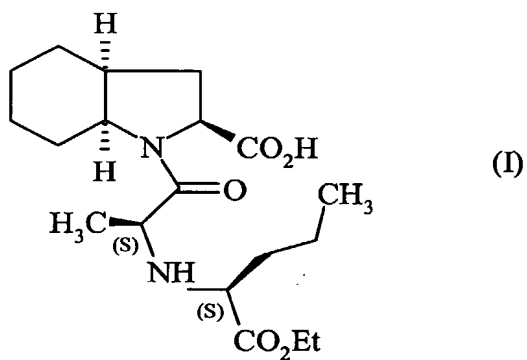
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

THIS PAGE LEFT BLANK

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



5

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

THIS PAGE LEFT BLANK